

Postacie leków pediatrycznych. Cz. II. Pastyłki, lizaki oraz zawiesiny recepturowe

Monika Muśko¹, Małgorzata Sznitowska²

¹Zakład Farmacji Stosowanej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

²Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Adres do korespondencji: Monika Muśko, Zakład Farmacji Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2C, 15-222 Białystok, tel. 085 748 56 18, e-mail: monikam@umwb.edu.pl

Pastyłki, lizaki i lamelki – atrakcyjne formy leku dla dzieci

Pastyłki miękkie (typu „toff”) lub twarde (typu „landrynek”) są stałymi postaciami leku, sporządzanymi „na gorąco” z użyciem mas cukrowych. Cechą charakterystyczną pastylek jest powolne rozpuszczanie w jamie ustnej, podczas żucia i/lub ssania. Ta forma leku proponowana jest również dla dorosłych, chociaż najczęściej w postaci pastylek występują substancje lecznicze o działaniu miejscowym: antyseptycznym, przeciwkaszlowym, wykrztuśnym, przeciwbakteryjnym, przeciwgrzybicznym, przeciwbólowym i przeciwzapalnym. Zaletą tej postaci leku jest łatwość stosowania zarówno przez dzieci starsze, jak i pacjentów w starszym wieku, a także prosta technologia. Wadą pastylek jest mylne kojarzenie ich przez dzieci z cukierkami, co sprzyja przedawkowaniu.

Tradycyjnym podłożem tworzącym pastylki typu pastylki miękkie (*pastilles*, *soft lozenges*) jest mieszanina wody, sacharozy, glukozy, syropu skrobiowego, wosku pszczelego i tłuszczu utwardzonego. Składniki ogrzewa się do temperatury powyżej 135°C, a następnie chłodzi się do 115°C. W kolejnym etapie dodaje się substancje lecznicze, przy ciągłym mieszaniu, otrzymaną masę chłodzi się do temp. 50°C i ugniata, a odpowiedni kształt pojedynczych pastylek uzyskuje się przez cięcie „batonu” lub napętnianie masą blisterów [1].

Pastyłki twarde (*hard lozenges*) charakteryzują się twardszą teksturą. Podłoże stanowi sacharoza lub inne cukry. Możliwy jest dodatek sorbitolu i gumy arabskiej, modyfikowanej skrobi, kwasu cytrynowego. Zawartość wilgoci w tej postaci leku wynosi od 0,5% do 1,5%. Pastyłki twarde nie są przeznaczone do rozgryzania i żucia – powinny ulegać rozpuszczeniu w jamie ustnej podczas ssania, w ciągu 5–10 minut.

Paediatric drug formulations. Part II. Lozenges, lollipops and extemporaneous suspensions · Effectiveness and safety of pharmacotherapy of paediatric patients largely depend on the appropriate form of medicine which child takes. The more attractive is a dosage form it is easier to achieve patient's compliance. Attractive dosage forms include lozenges, lollipops, and oral strips, which are presented in this article. Because of the lack of available medicines in appropriate form and dose for the use in children, the pharmacist faces the duty to make extemporaneous formulations from the available medicinal products. In this article the extemporaneous dosage forms used in paediatric practice are highlighted, taking into consideration formulary liquid oral dosage forms, especially suitable for children.

Keywords: lozenges, oral strips, lollipops, extemporaneous oral suspensions.

© Farm Pol, 2010, 66(5): 373-377

Atrakcyjną postacią leku dla dziecka stanowią lizaki. Obecnie na rynku polskim w tej postaci dostępne są preparaty multiwitaminowe oraz preparaty stosowane w łagodzeniu infekcji gardła z dodatkiem wyciągów roślinnych (prawoślazu, tymianku, szatwii). Stosowanie tej postaci leku zalecane jest u dzieci powyżej 3. roku życia. Lizaki są zbliżoną formą do pastylek twardych, zarówno pod względem składu masy, jak i sposobu sporządzania podłoża.

Na rynku amerykańskim, oprócz preparatów multiwitaminowych oraz stosowanych w łagodzeniu infekcji gardła, dostępne są również lizaki z nystatyną, a także preparat z fentanylem (*Actiq®*, *oral transmucosal lozenge*), zalecany od 16. roku życia. Lizak umieszcza się pomiędzy policzkiem a dziąsłami, pociera się nim o błonę śluzową ruchem obrotowym, a równocześnie należy go ssać. Lizaka nie należy żuć

Pastyłki miękkie (typu „toffii”) lub twarde (typu „landrynek”) są stałymi postaciami leku, sporządzanymi „na gorąco” z użyciem mas cukrowych. Cechą charakterystyczną pastylek jest powolne rozpuszczanie w jamie ustnej, podczas żucia i/lub ssania. Zaletą tej postaci leku jest łatwość stosowania zarówno przez dzieci starsze, jak i pacjentów w starszym wieku, a także prosta technologia. Wadą pastylek jest mylne kojarzenie ich przez dzieci z cukierkami, co sprzyja przedawkowaniu.

ani gryźć. Substancja lecznicza uwalnia się z postaci leku i wchłania się do krążenia ogólnego przez błonę śluzową jamy ustnej, a część może ulec wchłonięciu w wyniku połknięcia śliny z uwolnioną substancją leczniczą. Nieużyty preparat można, po opłukaniu wodą, przechować, umieszczając w załączonym opakowaniu zabezpieczającym [2].

Powszechną i bardzo atrakcyjną postacią leku do żucia dla dzieci są „żelki” (pastyłki żelowe, *chewable lozenges*, *chewable gummy gels*). Obecnie na rynku polskim istnieje wiele preparatów multiwitaminowych dostępnych w tej formie. Technologia jest prosta i postać jest łatwa do otrzymania, nawet w warunkach aptecznych. Podłoże tworzące tę postać leku składa się z glicerolu (70%), żelatyny (20%) oraz wody oczyszczonej (20%), (tabela 1).

Jest to podłoże podobne do tego, które stosuje się przy otrzymywaniu czopków (żelatynowo-glicerolowe). Otrzymanie tej postaci leku polega na stopieniu składników podłoża, rozpuszczeniu bądź zawieszeniu substancji leczniczej i wylaniu do odpowiednich form [3, 4]. Skład przykładowych podłoży dla pastylek oraz „żelków” przedstawia tabela 1.

Stosunkowo rzadko spotykaną formą leku są gummy do żucia, lecz ich znaczenie ciągle rośnie i stanowią

postać bardzo dobrze akceptowaną przez dzieci, oczywiście pod warunkiem dobrego maskowania smaku substancji leczniczej. Lecznicze gummy do żucia (*medicated chewing gums*) otrzymuje się z bezsmakowych gum bazowych przeznaczonych do żucia. Tworzą je naturalne lub syntetyczne elastomery oraz inne substancje pomocnicze, takie jak wypełniające, słodzące, poprawiające smak i zapach, barwniki, substancje stabilizujące, zmiękczone. Lecznicze gummy do żucia otrzymuje się przez prasowanie, stapianie lub zmiękczenie gumy bazowej i stopniowe dodawanie pozostałych składników. Podczas żucia uwolnione substancje lecznicze mogą wywoływać działanie miejscowe lub ogólne, po wchłonięciu substancji czynnej przez błonę śluzową jamy ustnej lub po połknięciu ze śliną z przewodu pokarmowego. Przykładem może być guma do żucia z lorazepamem (1 mg), stosowana jako środek uspokajający przed mniejszymi zabiegami chirurgicznymi, czy też stomatologicznymi, wykonywanymi u dzieci [6, 7].

Nowoczesną postacią leku obecną na rynku amerykańskim są lamelki („listki”, „filmy”, *thin strips*) rozpuszczalne w jamie ustnej. Jako pierwsza tę postać leku wprowadziła firma Pfizer w 2001 r. Obecnie na rynku dostępne są lamelki z difenhydraminą oraz dekstrometofanem. Ponieważ masa tych cienkich filmów jest mała, jednym z technologicznych ograniczeń jest niewielka ilość substancji, jaką można w niej umieścić, tj. do 25 mg. Każdą z lamelk umieszczono w osobnej saszetce. Przykładowy skład jakościowy przedstawia tabela 2 [8, 9, 10].

Opisane powyżej postacie służą do uwalniania substancji leczniczej w jamie ustnej. Przez podobieństwo do słodyczy są to formy bardzo atrakcyjne i chętnie przyjmowane przez dzieci. Nieprzyjemny smak substancji leczniczej jest maskowany dzięki użyciu masy cukrowej, a także poprzez dodatek różnych esencji smakowych. Prosta technologia wykonania może być nawet zaadoptowana w warunkach aptecznych, co pozwala na sporządzanie takich form leku recepturowego.

Tabela 1. Skład przykładowych podłoży dla pastylek zawierających makrogol lub sacharozę [3–5]

Pastyłki miękkie <i>Soft lozenges</i>		Pastyłki twarde <i>Hard lozenges</i>		Pastyłki żelowe
PEG 1000	sacharoza	sorbitol	syrop prosty	żelatyna 43,4
żel silikonowy	guma arabska	PEG 3350	woda	glicerol 155,0 ml
guma arabska	woda	kwas cytrynowy	barwnik	woda 21,6 ml
esencja smakowa		barwnik	esencja smakowa	
		esencja smakowa		

Tabela 2. Skład lamelki z difenhydraminą i dekstrometofanem [8–10]

Substancja czynna	bromowodorek dekstrometofanu chlorowodorek difenhydraminy	chlorowodorek difenhydraminy
Substancje pomocnicze	aceton alkohol hypromeloza alkohol izopropylowy celuloza mikrokrystaliczna poliakrylan potasu polioksyetylenoglikol glikol propylenowy woda oczyszczona sulfonian polistyrenu sukraloza dwutlenek tytanu barwniki substancje poprawiające smak i zapach	acesulfam potasowy karagen glicerol mączka chleba świętojańskiego polisorbit 80 powidon sulfonian polistyrenu sukraloza guma ksantanowa oleinian glicerolu barwniki substancje poprawiające smak i zapach

Postacie recepturowe w praktyce pediatrycznej

Postacie leków przygotowywane w recepturze aptecznej odgrywają dużą rolę w opiece nad pacjentami pediatrycznymi. W sytuacji, kiedy substancja lecznicza jest niedostępna w odpowiedniej dawce, farmaceuta stoi przed zadaniem wykonania właściwej formy farmaceutycznej dla dziecka. Powszechną praktyką w warunkach domowych jest dzielenie tabletek na części, w celu otrzymania określonej dawki leku. Oczywiście jest to możliwe pod warunkiem, że tabletkę można rozdzielić i kruszona, a dawka dziecka odpowiada ½ lub ¼ tabletki. Niestety zbyt często zdarza się, że dzielone są również postacie o modyfikowanym uwalnianiu, a przecież zniszczenie matrycy

lub otoczki warunkującej przedłużone lub opóźnione uwalnianie będzie skutkowało uwolnieniem natychmiast dużej dawki, już w żołądka, co prowadzi do działań niepożądanych i zatruc. Ponadto dzielenie tabletek na wiele części, niekiedy powyżej czterech, nie gwarantuje otrzymania pożądanej dawki. W celu uzyskania postaci, którą łatwo można zastosować u dziecka w warunkach domowych często praktykuje się dzielenie na mniejsze części i miażdżenie tabletek, czy też wysypywanie zawartości kapsułki i mieszanie otrzymanej masy z pożywieniem, sokiem bądź mlekiem. W tym przypadku istnieje niebezpieczeństwo wystąpienia nieprzewidzianych reakcji fizykochemicznych pomiędzy mieszaniną proszku a pokarmem [11].

Z powodu licznych nieprawidłowości, które mogą wystąpić podczas „przerabiania” w warunkach domowych tabletki lub kapsułki na formę stosowną dla dzieci, pożądane jest wykonywanie tej operacji w aptece.

W polskich aptekach otwartych i zamkniętych powszechnie praktykuje się przygotowanie proszków dzielonych poprzez roztarcie odpowiedniej ilości tabletek, niekiedy z dodatkiem substancji obojętnej (np. laktozy, glukozy lub mleczanu wapnia) i umieszczeniu w kapsułkach skrobiowych lub żelatynowych pojedynczych dawek proszku. W niektórych krajach UE (Portugalia, Hiszpania) dawki proszku zamyka się w saszetkach papierowych. Niestety, proszki dzielone nie są odpowiednią formą leku dla młodszych dzieci, a w kapsułkach skrobiowych (praktycznie tylko takie są stosowane w Polsce) również dla dzieci starszych, ponieważ wielkość kapsułek uniemożliwia ich połknięcie i ostatecznie zawartość kapsułki jest wysypywana i mieszana z pożywieniem w warunkach domowych.

W wielu innych krajach europejskich i w USA sporządza się z tabletek lub kapsulek płyny doustne (syrupy), co oznacza przygotowanie w aptece ostatecznej formy leku dla dzieci i jest postępowaniem właściwszym. Zostało to opisane w kolejnym punkcie.

Praktyka sporządzania preparatów recepturowych na świecie przedstawia się w sposób zróżnicowany. W Wielkiej Brytanii, Irlandii, Norwegii, Szwecji preferuje się sporządzanie płynnych doustnych postaci leków, podczas gdy we Francji i Hiszpanii wykonuje się kapsułki, a w Finlandii i Włoszech częściej sporządza się proszki dzielone [12].

Innym sposobem modyfikacji leku w celu uzyskania odpowiedniej postaci dla dziecka jest stosowanie, jako wyjściowego preparatu, formy płynnej zamiast formy stałej, tzn. korzysta się z roztworu iniekcyjnego. Sposób ten niesie ze sobą ryzyko, że obecne substancje pomocnicze w leku do wstrzykiwań są nieodpowiednie do stosowania doustnego i mogą działać drażniąco na błonę śluzową jamy ustnej lub żołądka, albo mogą wywoływać działania niepożądane (np. glikol propylenowy, alkohol benzylowy).

Z kolei stosowane w takich przypadkach rozcieńczenie preparatów wodą może wpływać niekorzystnie na trwałość fizykochemiczną leku [11, 13].

Niewątpliwie najkorzystniejsza jest sytuacja w USA lub w Brazylii, gdzie do celów receptury aptecznej dostępne są liczne substancje lecznicze *pro receptura*, co pozwala na uzyskanie formy płynnej bez obawy o interakcje z substancjami pomocniczymi zawartymi w tabletkach i umożliwia uzyskanie roztworów rzeczywistych dla substancji rozpuszczalnych w wodzie. Niestety w krajach europejskich, w tym w Polsce, do receptury aptecznej są dopuszczone tylko substancje „tradycyjne”, stąd też istnieje konieczność posługiwania się postaciami leków dla dorosłych.

Receptura płynnych doustnych postaci leku

Farmaceuta może przygotować płynne doustne formy pediatryczne z dostępnych tabletek lub kapsulek. Z uwagi na obecność nierozpuszczalnych substancji pomocniczych wchodzących w skład masy tabletkowej, w wyniku takiej operacji powstaje zawiesina, nawet wtedy, gdy substancja lecznicza jest rozpuszczalna w wodzie.

Klasyczny sposób sporządzania zawiesin w warunkach aptecznych polega na sproszkowaniu tabletek lub zawartości kapsułki w moździerzu, po czym następuje dodanie niewielkiej ilości rozpuszczalnika/roztworu dyspergującego, ucieranie masy w celu uzyskania „koncentratu” zawiesiny, a następnie dalsze rozcieńczanie i przenoszenie do butelki, z uzupełnieniem do odpowiedniej masy rozpuszczalnikiem.

W procedurach przygotowanych przez *The Hospital for Sick Children (SickKids), Department of Pharmacy (Compounding Service)* podane są następujące porady [14]:

- Tabletki wykazujące dużą twardość należy zwilżyć wodą, glicerolem lub niewielką ilością przepisanej fazy rozpraszającej i pozostawić, aż do momentu kiedy będzie można je łatwo rozkruszyć przy pomocy pistla. Sugerowany czas niezbędny do zmięknienia tabletek, w zależności od rodzaju, występującej otoczki, twardości wynosi od 10–30 min;
- Niekiedy niezbędna jest modyfikacja pH. W tej sytuacji należy odmierzyć za pomocą strzykawki odpowiednią ilość roztworu zakwaszającego (np. 25% roztwór kwasu cytrynowego) lub alkalizującego (np. 8,4% roztwór wodorowęglanu sodu);
- Sporządzając zawiesiny recepturowe z substancjami poprawiającymi smak i zapach, substancje te należy mieszać z fazą dyspergującą, przed dodaniem do proszku.

Innym sposobem modyfikacji leku w celu uzyskania odpowiedniej postaci dla dziecka jest stosowanie, jako wyjściowego preparatu, formy płynnej zamiast formy stałej, tzn. korzysta się z roztworu iniekcyjnego. Sposób ten niesie ze sobą ryzyko, że obecne substancje pomocnicze w leku do wstrzykiwań są nieodpowiednie do stosowania doustnego i mogą działać drażniąco na błonę śluzową jamy ustnej lub żołądka albo mogą wywoływać działania niepożądane (np. glikol propylenowy, alkohol benzylowy). Z kolei stosowane w takich przypadkach rozcieńczenie preparatów wodą może wpływać niekorzystnie na trwałość fizykochemiczną leku.

Tabela 3. Przykłady substancji leczniczych, z których sporządza się zawiesiny recepturowe w aptekach szpitalnych w USA [14]

Acetazolamid	Indometacyna	Nitrazepam
Allopuryinol	Ketokonazol	Prednizon
Amlodypina	Losartan	Propranololu chlorowoderek
Karwedylol	Metoprololu winian	Spirololakton
Klonazepam	Metronidazol	Sulfasalazyna
Enalaprylu maleinian	Midazolam	Terbinafina
Gabapentyna	Nadolol	

Przykłady substancji leczniczych, z których sporządza się zawiesiny podano w tabeli 3.

Jako podłoża dyspergujące stosowane są gotowe fazy rozpraszające, m.in. opisane w USP/NF w monografiach: *Vehicle for oral suspension*, *Suspension structured vehicle*, *Sugar-free suspension structured vehicle*. Są to podłoża o charakterze syropów lub w ich skład wchodzi substancje zwiększające lepkość, co zapewnia homogenność zawiesiny po wstrząśnięciu. Tego typu fazy rozpraszające znane są pod nazwami handlowymi Ora[®] (Ora-Sweet, Ora-Plus, Ora-Blend, Ora Sweet SF; Paddock Laboratories), SyrSpend SF[®], VersaBlend[®], Suspendol-S[®], Chocolate-Cherry Syrup, Cherry Syrup [7, 14–16]. Niestety w Polsce są one praktycznie nieznanne, chociaż możliwy jest ich zakup.

Sporządzenie płynnych doustnych postaci leków dla dzieci wymaga rozważenia wielu czynników, tak aby przygotowany preparat wykazywał trwałość w okresie stosowania, a tekstura i smak preparatu były akceptowalne przez dziecko. Jeżeli brak jest danych literaturowych na temat trwałości zawiesin recepturowych sporządzanych z użyciem stałych postaci leków, Farmakopea Amerykańska zezwala na 14-dniowy okres trwałości zawiesin, przechowywanych w lodówce. W przypadku, gdy substancja *pro receptura* jest nieosiągalna i jej źródłem są tabletki, kapsułki lub iniekcje, należy przygotowując płynną postać leku wziąć pod uwagę takie czynniki jak:

1. Właściwości fizykochemiczne substancji leczniczej: zastosowanie odpowiedniej formy chemicznej substancji leczniczej (sól, zasada, sól uwodniona, bezwodna), rozpuszczalność, wielkość i charakter cząstek, struktura krystaliczna;
2. Trwałość substancji leczniczej w zależności od pH środowiska, temperatury, światła;
3. Rodzaj stosowanej fazy rozpraszającej, jej pH oraz *pKa* substancji leczniczej;
4. Dodatek substancji pomocniczych, takich jak: substancje zwiększające rozpuszczalność substancji leczniczej, zwiększające lepkość, środki konserwujące oraz substancje poprawiające smak, zapach i barwę preparatu;
5. Możliwość wystąpienia niezgodności recepturowych pomiędzy składnikami preparatu;
6. Trwałość preparatu w zależności od temperatury przechowywania oraz wpływ czynników środowiska na trwałość fizykochemiczną preparatu;

7. Właściwe opakowanie i przechowywanie preparatu.

Problem płynnych recepturowych postaci leków wiąże się również z bezpieczeństwem ich stosowania, z uwagi na to, iż nie przechodzą one badań klinicznych. Należy ze szczególną uwagą monitorować możliwość wystąpienia działań niepożądanych.

Podsumowanie

W związku z uciążliwym brakiem wielu substancji leczniczych w formach pediatrycznych wprowadzenie takich leków na rynek, najlepiej w nowoczesnych postaciach leku, staje się pilnym zadaniem dla firm farmaceutycznych i ten kierunek rozwoju produktów leczniczych cieszy się poparciem Europejskiej Agencji Rejestracyjnej EMEA. Zarówno przemysł farmaceutyczny, jak i farmaceuci w swojej praktyce recepturowej stoją przed zadaniem stworzenia postaci idealnej dla dziecka, tj. takiej, która będzie akceptowalna (posiada przyjemny smak, zapach, barwę, teksturę leku), jest łatwa do podania dziecku (łatwe połykanie), a indywidualnie określona dawka możliwa jest do podania w jak najmniejszej objętości. Postać płynna jest najbardziej pożądana, ponieważ w przeciwieństwie do form stałych jest łatwa do aplikacji dziecku bez ryzyka zakrztuszenia się, jak jest w przypadku form stałych. Dodatkowo, problem podania odpowiedniej dawki leku w przypadku form płynnych jest mniejszy z powodu objętościowego dawkowania leku przy pomocy odpowiednio skalowanych miarek (strzykawki doustne, łyżeczki). Dlatego też płynne postaci leku powinny być preferowanymi formami, szczególnie w recepturze aptecznej. Jednak sporządzanie recepturowych płynów doustnych z tabletek i kapsułek wymaga wiedzy o właściwościach fizykochemicznych i farmaceutycznych substancji czynnej i preparatu wyjściowego.

Otrzymano: 2009.11.19 · Zaakceptowano: 2009.12.20

Piśmiennictwo

1. Janicki S., Fiebieg A., Sznitowska M.: Farmacja stosowana – podręcznik dla studentów farmacji. Wyd. 4. Warszawa: PZWL, 2002, 193–194.
2. <http://www.cephalon.com/patients/our-products/> (stan z 10.11.2009).
3. Loyd V.A.: Compounding hard, soft and chewable troches/lozenges/drops. *Int. J. Pharm. Comp.* 1999, 3(6): 461–465.
4. Loyd V.A.: Troches and lozenges. *Secundum Artem*, 4(2) http://www.paddocklabs.com/secundum_artem.html (stan z 10.11.2009).
5. Loyd V.A.: Formulations. Pediatric gummy gel base. *Int. J. Pharm. Comp.* 1997, 1(2): 106.
6. Loyd V.A.: Formulations. Lorazepam 1 mg chewable gummy gels. *Int. J. Pharm. Comp.* 2001, 5(1): 45.
7. The United States Pharmacopeia – National Formulary. USP32/NF27. USP Convention. Rockville, 2009.
8. Strickley R.G., Iwata Q., Wu S., Dahl. T.C.: Pediatric drugs – a review of commercially available oral formulations. *J. Pharm. Sci.* 2007, 97(5): 1731–1774.
9. <http://www.triaminic.com> (stan z 10.11.2009).
10. <http://www.benadryl.com> (stan z 10.11.2009).

11. Marszał Ł., Sznitowska M.: Problemy związane z wykorzystaniem leków gotowych (tabletek lub kapsułek) do sporządzania płynnych doustnych leków recepturowych, *Farm. Pol.* 2006, 62: 873–876.
12. Nunn J.A.: Making medicines that children can take. *Arch. Dis. Child.* 2003, 88(5): 369–371.
13. Glass B. D., Haywood A.: Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products, *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 2006, 9(3): 398–426.
14. <http://www.sickkids.ca/Pharmacy/Compounding-Service/Compounding-Service-Pharmacy.html> (stan z 10.11.2009).
15. Milap C.N., Loyd V.A.: Extemporaneous drug formulations. *Clin. Ther.* 2008, 30(11): 2112–2119.
16. Loyd V.A.: Compounding oral liquids. *Secudum Artem*, 3(1),
17. http://www.paddocklabs.com/secundum_artem.html (stan z 10.11.2009).